

Orifarm Generics A/S
Energivej 15POB 69
DK-5260 Odense S

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	14.02.2022	21/00490-3	Ane Funderud

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 07-01-2021 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for melatonin (Melatonin Orifarm) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er melatonin (Melatonin Orifarm) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Barn og ungdom 6 - 17 år: Behandling av insomni ved ADHD, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
P81	Hyperkinetisk forstyrrelse	163, 254	F90	Hyperkinetiske forstyrrelser	163, 254	
<u>Vilkår:</u>						
163: Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 6 år til og med 17 år						
254: Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk og alvorlig insomni som har:						
1) nedsatt funksjon på dagtid, som økt søvnighet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring rundt søvnen, og i tillegg						
2) minst tre dårlige netter per uke, eller døgnrytme som ikke lar seg normalisere						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 121577

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
121577	3 mg	30	126,52	197,60	197,60

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122



Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for melatonin (Melatonin Orifarm) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-03-2022. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Bakgrunn

Melatonin Orifarm 3 mg fikk 9. september 2021 utvidet godkjent indikasjon til *behandling av insomni hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med ADHD, der søvnhygieniske tiltak ikke har vært tilstrekkelige*. Melatonin Orifarm har i tillegg indikasjon for kortvarig behandling av jetlag hos voksne, men denne indikasjonen er ikke omfattet av blåreseptforskriften § 1b første ledd, og er derfor ikke en del metodevurderingen.

Et positivt nytte-/risiko-forhold ved behandling med melatonin av insomni ved ADHD hos barn og ungdom ble dokumentert ved utstedelsen av indikasjonsutvidelsen til Melatonin Orifarm. Det er ikke utført egne kliniske studier av effekt og sikkerhet ved bruk av Melatonin Orifarm i forbindelse med indikasjonsutvidelsen. Den kliniske effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen er hentet fra tidligere studier med melatonin til den aktuelle pasientgruppen.

Insomni ved ADHD

Hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) kjennetegnes av konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet. Symptomene kan gi betydelig nedsatt funksjon i hverdagen, og diagnosen er assosiert med flere tilleggslidelser. Om lag 70 % av barn og ungdom med ADHD har søvnproblemer. Dette kan innebære søvnløshet på kvelden, problemer med å stå opp på morgenen, samt tretthet på dagtid. Søvnproblemene kan også ha sammenheng med medikamenter spesifikt rettet mot ADHD (sentralstimulerende legemidler) (1, 2).

For pasienter med ADHD kan søvnforstyrrelser føre til tretthet og adferdsforstyrrelser på dagtid. Dette kan gi vansker med oppmerksomhet, læring og impuls kontroll, og dermed forverre ADHD-symptomene (3). Insomni ved ADHD er en tilstand med behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelverket finner derfor at vilkårene knyttet til alvorlighet og langvarighet i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt. Refusjonsvilkår 254 skal sikre at refusjon begrenses til bruk som oppfyller disse kravene.

Behandling av insomni ved ADHD

Ved behandling av søvnforstyrrelser hos barn og ungdom anbefales det at søvnhygienetiltak forsøkes først. Dette omfatter blant annet faste rutiner og ritualer rundt leggetid, samt begrensning av soving på dagtid og skjermtid på kveldstid. Dersom dette ikke har tilstrekkelig effekt kan man forsøke melatonin som tilleggsbehandling (4). Melatonin er et hormon som er forbundet med sedativ effekt og økt tilbøyelighet for søvn (5).



Barn og ungdom med søvnforstyrrelser ved ADHD kan i dag få dekket utgifter til behandling med melatonin (gjelder Melatonin AGB og Melatonin Unimedic) på forhåndsgodkjent refusjon, med samme refusjonsvilkår som Melatonin Orifarm.

Melatonin Orifarm og effektdokumentasjon

Melatonin Orifarm 3 mg er melatonin i tablettform med umiddelbar frisetting. Anbefalt startdose ved insomni ved ADHD hos barn og ungdom er 1,5 mg (1/2 tablett) 30-60 minutter før sengetid. Dosen kan økes med 1,5 mg (1/2 tablett) hver uke inntil effekt oppnås opptil høyst 6 mg (2 tabletter) daglig. Pasienten bør overvåkes regelmessig (minst hver 6. måned) for å undersøke om Melatonin Orifarm tabletter fremdeles er den mest hensiktsmessige behandlingen (5).

Orifarm Generics A/S har ikke sendt inn dokumentasjon på effekt ettersom Legemiddelverket har bedt om en forenklet refusjonssøknad. Den kliniske effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen er hentet fra tidligere studier med melatonin til den aktuelle pasientgruppen. Én av studiene var en 4-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 105 barn i alderen 6–12 år, med ADHD og kroniske innsovningsvansker (6). Studiedeltakerne fikk 3 eller 6 mg melatonin, avhengig av vekt, i form av tabletter med rask frisetting. Den andre gruppen fikk placebo tabletter. Gjennomsnittlig innsovningstid ble forkortet med $26,9 \pm 47,8$ minutter i gruppen som fikk melatonin, mot $10,5 \pm 37,4$ minutter i gruppen som fikk placebo ($p < 0,0001$). Gjennomsnittlig total søvntid økte med $19,8 \pm 61,9$ minutter i melatonin-gruppen og ble redusert med $13,6 \pm 50,6$ minutter i placebo-gruppen ($p = 0,01$).

Helseøkonomisk analyse

Firma har levert en analyse der Melatonin Orifarm tabletter sammenlignes med Circadin og Slenyto depottabletter. Etter at firma sendte inn dokumentasjon til metodevurdering av Melatonin Orifarm, har Melatonin AGB tabletter i mellomtiden blitt godkjent og markedsført, og fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon til behandling av insomni ved ADHD hos barn og ungdom. Legemidlet er i likhet med Melatonin Orifarm formulert som tabletter med umiddelbar frisetting, og finnes i styrkene 1, 2, 3, 4 og 5 mg. Circadin og Slenyto har derimot en annen formulering (depottabletter) og har indikasjon/refusjon som omfatter andre pasientpopulasjoner enn Melatonin Orifarm.

Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at Melatonin AGB tabletter er det mest relevante sammenligningsalternativet for den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har dermed gjennomført en egen sammenlignende analyse, der det antas tilsvarende effekt og sikkerhet mellom Melatonin AGB og Melatonin Orifarm.

Etter legemiddelforskriften § 14-5 annet ledd, er det en forutsetning for å innvilge forhåndsgodkjent refusjon at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. I opprinnelig innsendt helseøkonomisk analyse var maksimal AUP for Melatonin Orifarm for høy sammenlignet med Melatonin AGB, men er blitt redusert i forbindelse med årlig prisrevurdering. Firma har i ettertid også søkt om pris og refusjon for Melatonin Orifarm 3 mg 100 tabletter, men behandling av prissøknaden for denne er utsatt etter ønske fra firma. Legemiddelverkets analyse forutsetter legemiddelpriser og pakningsstørrelser som vist i tabellen under.

Tabell 1: Legemiddelpriser og pakningsstørrelser i Legemiddelverkets analyse

Preparatnavn	Legemiddelform	Styrke (mg)	Pakningsstørrelse	Legemiddelkostnad per pakning (maksimal AUP inkl. mva., kr.)	Pris per tablett (maksimal AUP inkl. mva., kr.)
Melatonin Orifarm	Tablett	3	30	197,60	6,58
Melatonin AGB	Tablett	3	100	625,60	6,26

Pris per tablett for Melatonin Orifarm er noe høyere (ca. 5 %), men likevel på et akseptabelt nivå da dette gjelder en liten pakning. Det antas dosering i henhold til preparatomtalen.

Budsjettkonsekvenser:

Det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Melatonin Orifarm hovedsakelig vil erstatte bruk av eksisterende legemiddel til behandling av insomni ved ADHD hos barn og ungdom, og at det ikke vil føre til vesentlig økning i pasientgrunnet. Kostnad per mg er tilsvarende (marginalt høyere) som den mest relevante komparatoren på det norske markedet (Melatonin AGB), og det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke vil føre til noen vesentlig økning i folketrygdens utgifter.

Konklusjon

Insomni ved ADHD der søvnhygienetiltak alene ikke er adekvat behandling anses som alvorlig. Tilstanden kan medføre behov for langvarig behandling.

Legemiddelkostnad for Melatonin Orifarm per pasient per år vil være på tilsvarende nivå som for sammenlikningsalternativet Melatonin AGB.

Budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett beregnes til å være under fullmaktsgrensen.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 07-01-2021

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 14-01-2021



Opphold i saksbehandlingstiden: 364 dager

Ferdig behandlet: 14-02-2022

Total saksbehandlingstid: 32 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen

Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Carlos Vidal
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage



Referanser

1. Helsedirektoratet;. ADHD: Nasjonal faglig retningslinje 2016. Oppdatert 13.06.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd>.
2. Randi Nesje Myhr. Medikamenter i Barne- og ungdomspsykiatri 2018. Oppdatert mars 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/b43c8dc417ff4957a82366e4c285bcc0/medikamenter-i-barne-og-ungdomspsykiatri-2018.pdf>.
3. Ivanenko; A. Sleep in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (UpToDate) 2021. Oppdatert 05.04.2021. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/sleep-in-children-and-adolescents-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder?search=melatonin%20adhd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
4. Norsk barne- og ungdomspsykiatriske forening. Faglig veileder for barne- og ungdomspsykiatri, 2019. Oppdatert 05.2019. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/308e31a34fb84ab59b7fe2cd0159c476/bup-med-innholdsfortegnelse-nt010719.pdf>.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Melatonin Orifarm 3 mg. Tilgjengelig fra: [Hreferralspctracken \(legemiddelsok.no\)](Hreferralspctracken (legemiddelsok.no)).
6. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2007;46(2):233-41.